

## ВІДГУК

Офіційного рецензента доктора медичних наук

**Булдигіної Юлії Валеріївни**

на дисертаційну роботу **Кваченюка Дмитра Андрійовича**

«Соматотропна недостатність: вплив вітаміну D на систему гормон

росту/ростові фактори у дітей та підлітків», поданої

на здобуття наукового ступеня доктора філософії

в галузі знань 22 – Охорона здоров'я спеціальністю

222 – Медицина (наукова спеціальність «Ендокринологія»)

**Науковий керівник:** професор, доктор медичних наук, завідувачка відділом дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Большова Олена Василівна.

### **Актуальність теми дисертаційної роботи**

Низькорослість, обумовлена недостатністю соматотропного гормону (гормону росту, ГР), в дитячому віці характеризується, головним чином, різким відставанням в рості та низкою гормональних і психологічних порушень; без адекватного лікування – в дорослому віці -загострюються психологічні проблеми, різко зростає ризик серцево-судинних катастроф (інфаркти, інсульти) та важких метаболічних порушень (метаболічний синдром, цукровий діабет тощо), що призводять до ранньої інвалідності та смерті пацієнтів. Більшість (75 %) пацієнтів з соматотропною недостатністю – чоловічої статі. Пацієнти з соматотропною недостатністю (СН) мають фізичну та м'язову слабкість, зниження працездатності, залишаються безплідними, мають проблеми у створенні сім'ї та виборі професії, не можуть служити в армії.

З цієї точки зору, вивчення особливостей функціонування та корекція порушень системи ГР/ростові фактори при СН вже в дитячому віці має вкрай важливе медико-соціальне значення як для самого пацієнта, так і для суспільства в цілому, дозволяє значно знизити економічні витрати на медичну

та соціальну реабілітацію таких пацієнтів.

Система ГР/ростові фактори залежить від багатьох змінних, які можуть мати вплив на виділення гормонів, їх транспортування та безпосередню дію на органи мішені. До цих змінних можна віднести- генетичні фактори, вплив інших гормонів, зовнішнє середовище, забезпеченість вітамінами та мікроелементами. Один із можливих вищезазначених факторів може бути вітамін D, адже в нього більш складна взаємодія з організмом ніж у інших вітамінів, по характеру дії він більш схожий на гормон ніж на класичний вітамін. Його вплив на систему ГР/ростові фактори може бути значним, і, як наслідок – він може впливати на процеси зростання дитини на різних етапах розвитку.

На наш час існує не багато досліджень про взаємозв'язок вітаміну D з ендокринною патологією у дітей та підлітків, здебільшого вивчають загальні рівні вітаміну D, боротьбу з його дефіцитом та можливими наслідками дефіциту - рахітом. Дуже обмежені дані про вплив вітаміну D на систему ГР/ростові фактори, як у дітей з нормальним зростом, так і з різними формами низькорослості. Залишаються не вивченими питання можливого взаємозв'язку певних поліморфізмів гена рецептору вітаміну D з розвитком соматотропної недостатності. Відсутні комплексні дослідження впливу греліну, вітамін D- зв'язуючого глобуліну на перебіг та розвиток соматотропної недостатності у дітей та підлітків в залежності від забезпеченості вітаміном D.

В зв'язку з чим, наукове дослідження здобувача є актуальним, має велике наукове, практичне та медико-соціальне значення.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментами НДР, які виконувались в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків в залежності від забезпеченості вітаміном D» (2019-2021 рр.номер держресстрації 0118U002162); «Вивчити стан системи гормон росту/ростові

фактори у дітей та підлітків з ендокринною патологією в залежності від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена його рецептора» (2022-2024 рр, номер держреєстрації 0122U000420).

### **Новизна досліджень та одержаних результатів.**

Здобувачем вперше було проведено багатовекторне дослідження для визначення стану системи ГР/ІПЧР-1 її можливий взаємозв'язок з різними рівнями вітаміну D, греліну, вітамін D зв'язаним глобуліном, поліморфізмами генів рецептора вітаміну D (rs1544410 BsmI, rs731236 TaqI, rs7975232 ApaI) та гена рецептора колагену 1го типу. Було проведене дослідження ефективності використання препаратів вітаміну D при соматотропній недостатності у комбінації з препаратами рекомбінантного гормону росту.

Було виявлено, що гіповітаміноз D зустрічається частіше у пацієнтів з соматотропною недостатністю порівняно з ідіопатичною низькорослістю. Пацієнти з множинною гіпофізарною недостатністю частіше мали дефіцит вітаміну D ніж діти з ізольованим дефіцитом гормону росту

Показані корелятивні та лінійні зв'язки між системою ГР/ІПЧР-1 та вітаміном D, а саме: непараметрична позитивна кореляція між вмістом вітаміну D та рівнем ІПЧР-1 у пацієнтів з СН, а також пряма кореляція у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю та дітей зі затримкою внутрішньоутробного розвитку. Крім того, показаний зворотній зв'язок віт D з кістковим віком у пацієнтів з соматотропною недостатністю та прямий зв'язок віт D з фоновим рівнем ГР та Ht-SDS у пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю та у дітей зі затримкою внутрішньоутробного розвитку. Ці дані свідчать про можливий зв'язок і взаємовплив вітаміну D на розвиток низькорослості різного генезу.

Було визначено також вплив різних рівнів вітаміну D на систему ГР/ростові фактори у дітей та підлітків. Виявлено, що у дітей із СН за наявності недостатності віт D лінійна залежність між ІПЧР-1 та кістковим віком (КВ), при дефіциті віт D – зв'язок між КВ та Ht-SDS. При рівнях віт D більше 100 нмоль/л наявна лінійна залежність між віт D та КВ пацієнта. Нормальний вміст віт D

має прямо пропорційним зв'язком Ht-SDS з KB; Ht-SDS та ІПЧР-1; помірним прямим лінійним зв'язком ІПЧР-1 та KB.

Вперше в Україні вивчено вплив греліну та вітамін D зв'язуючого глобуліну (BD-3Г) на системою ГР/ІПЧР-1 та рівні віт D у дітей з соматотропною недостатністю. Встановлено, що більшість дітей з СН мали нормальні рівні греліну, але у 26,92% дітей на тлі недостатності віт D рівень грелін перевищував нормальні значення в півтора рази. Встановлений зворотній кореляційний зв'язок Ghg з рівнем BD-3Г. Був виявлений прямий кореляційний зв'язок між вмістом Ghg та рівнем ІПЧР-1 у дітей з СН на тлі низьких рівнів вітаміну D. Досліджено, прямий зв'язок між греліном та фоновим рівнем гормону росту та прямий лінійний зв'язок з піком стимульованого викиду ГР. Оцінено рівні паратгормону у пацієнтів з СН та виявлено прямий кореляційний зв'язок цього показника з ІПЧР-1.

Вперше в Україні проведено дослідження генетичних особливостей дітей з соматотропною недостатністю. У роботі вперше надані результати вивчення частот алелів та генотипів поліморфних локусів rs1544410 BsmI, rs731236 TaqI, rs7975232 ApaI гена рецептора віт D та поліморфізм гену колагену 1<sup>го</sup> типу *COL1A1+1245G/T* (rs1800012) у пацієнтів із СН, які проходили лікування в відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Всі пацієнти мешкали в Україні з різних її областей.

Визначено, що певні поліморфізми гена рецептора віт D, а саме BsmI VDR та ApaI VDR є важливими для визначення схильності дітей до розвитку соматотропної недостатності. Наявність певних алелів (алеля G BsmI VDR та алеля A ApaI VDR) вірогідно асоціюється з ризиком розвитку СН, при різних комбінація генотипів як у монозигот так і у гетерозигот. У дітей з гомозиготними генотипами AA BsmI VDR, CC ApaI VDR вірогідність виявити СН зменшувалася.

Не було виявлено зв'язок гену *COL1A1+1245G/T* (rs1800012) з ризиком розвитку соматотропної недостатності, однак, наявність його у певних

пацієнтів обумовлює підвищений ризик розвитку остеопорозу, що погіршує прогноз перебігу СН на тлі гіповітамінозу D.

Вперше в Україні проведено дослідження включення препаратів вітаміну D до терапії соматотропної недостатності препаратами рГР. Додавання препаратів віт D до монотерапії рГР таких пацієнтів призводить до збільшення середньорічної швидкості росту.

### **Практичне значення результатів дослідження.**

Виявлений значний гіповітаміноз D у більше ніж 2/3 дітей із соматотропною недостатністю, при різних типах захворювання (ізольована-повна та часткова, множинна гіпофізарна недостатність), а також взаємозв'язок гормональних показників, які характеризують стан системи ГР/ростові фактори, з вітаміном D у дітей з СН. Дані результати вказують необхідність дослідження концентрації віт D, як на етапі діагностики форми низькорослості так і на тлі застосування препаратів рГР у дітей з СН, а також нормалізацію його рівнів до початку терапії гормоном росту.

На основі динамічного спостереження доведена доцільність включення препаратів віт D до терапії рГР пацієнтам з соматотропною недостатністю, оскільки комплексна терапія сприяє вірогідному підвищенню рівнів ІПЧР-1 і покращує середньорічну прибавку у рості, зменшуючи його дефіцит.

При проведенні дослідження у пацієнтів з низькорослістю бажано виявлення поліморфізмів гена рецептора вітаміну D, а саме BsmI VDR та ApaI VDR. Встановлено, що носійство алелі G BsmI гена рецептора вітаміну D, та носійство алелі A ApaI VDR вірогідно асоціюється з ризиком розвитку соматотропної недостатності. Ці результати доцільно включити в план медико-генетичного обстеження родин, особливо з сімейними випадками низькорослості.

Отримані дані варті бути включеними до Протоколів обстеження і лікування пацієнтів з низькорослістю внаслідок соматотропної недостатності

## **Ступінь обґрунтованості і достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Кваченюка Д. А. є самостійним науковим дослідженням, яке виконано на сучасному науковому рівні. Висновки та наукові положення дисертаційної роботи логічно виходять з проведеного автором всебічного аналізу матеріалів дослідження. Мета та задачі дослідження відповідають темі роботи.

Дисертаційна робота виконана на базі відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Дослідження проведено у достатньому обсязі, сформовані репрезентативні та однорідні групи хворих.

Пацієнти, які були включені в дослідження, пройшли повне клінічне, гормональне, інструментальне обстеження; клінічні діагнози підтверджені згідно додатку до наказу МОЗ №254 від 27-04-2006 та міжнародним клінічним рекомендаціям Pediatric Endocrine Society, Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency.

Всього в дослідження залучено 226 дитини препубертатного віку; сформовані наступні групи: 96 пацієнтів з соматотропною недостатністю; з них 79 дітей з ізольованою соматотропною недостатністю (I група); в тому числі з частковою формою захворювання 35 дітей (Ia група), повною формою -44 дитини (Iб група), 17 пацієнтів з множинною гіпофізарною недостатністю (II група). Отримували комбіновану терапію рГР та препаратами вітаміну D - 23 пацієнти з ізольованою соматотропною недостатністю (III група). В групи порівняння були включені 73 дитини з ІПН та 34 дитини з затримкою внутрішньоутробного розвитку.

Визначення гормональних, біохімічних, молекулярно-генетичних показників проведено в сертифікованих лабораторіях (клінічної лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка», Державний

заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»).

Застосовані сучасні та адекватні методи дослідження, що відповідають меті та завданням роботи, а саме - загальноклінічні, антропометричні, радіоімунологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, імунохемілюмінесцентні, інструментальні, рентгенологічні, статистичні.

Отримані результати проаналізовані за допомогою параметричних і непараметричних статистичних методів варіаційної статистики за допомогою програмного пакету Statistica 6.1 та SPSS17.0.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.**

Дисертація включає зміст, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, узагальнення і аналіз результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел та 2 додатки. Дисертацію викладено на 227 сторінках друкованого тексту (163 сторінок основного тексту) українською мовою. Матеріали дисертації ілюстровано 24 рисунками, 34 таблицями. Список використаних джерел літератури (50 сторінок) містить 423 найменувань, з них 410 латиницею та 13 кирилицею).

За темою дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові праці, у тому числі- 7 статей в журналах категорії А (Scopus/Web of science), 4 - в журналах категорії В, 11-тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій та з'їздів. Крім того, отримано Патент України на корисну модель №143159 «Спосіб лікування низькорослості у осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку»; запропонована Технологія «Визначення ризику розвитку соматотропної недостатності у дітей з низькорослістю» (номер держреєстрації НДДКР: 0122U000420).

### **Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.**

Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації немає.

1. Однак, в тексті окремих розділів дисертації визначаються як повтори, так і стилістичні помилки.
2. Було б доцільно більш детально проаналізувати динаміку рівню ІПЧР-1 у дітей, які отримували комбіноване лікування препаратами рГР та віт D.

Проте вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукове і практичне значення.

В плані дискусії є запитання:

Запитання:

1. Які основні клінічні та гормональні критерії Ви використовували при діагностиці соматотропної недостатності та ідіопатичної низькорослості?
2. На Вашу думку, який оптимальний вік та показання для початку терапії препаратами рГР дітей з соматотропною недостатністю?

#### **Рекомендації щодо використання дисертаційного дослідження у практиці.**

Результати дисертації можуть бути рекомендованими для впровадження в роботу ендокринологічних і педіатричних стаціонарів, поліклінік ендокринологічного і педіатричного профілів, медико-генетичних консультативних закладів.

#### **Відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертація Кваченюка Дмитра Андрійовича є завершеною науковою роботою, виконаною під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Большової Олени Василівни.

В дисертаційній роботі запропоновано нове вирішення науково-практичної проблеми дитячої ендокринології – підвищення ефективності медичної допомоги дітям з низькорослістю внаслідок соматотропної недостатності, на підставі вивчення стану системи гормон росту/інсуліноподібний фактор росту-1/грелін, вмісту вітаміну D та



поліморфізмів гена рецептора вітаміну D у плазмі крові. Рекомендовано новий підхід до оцінки ризику розвитку соматотропної недостатності та комплексного лікування таких пацієнтів.

За актуальністю теми, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, новизною та значенням для науки і практики, повнотою викладення в опублікованих працях отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. №44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 р. №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Робота відповідає даним вимогам, а її автор заслуговує наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Ендокринологія»).

Офіційний рецензент:

Провідний науковий співробітник

відділу загальної ендокринної патології

ДУ «Інститут ендокринології та обміну

речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України.

доктор медичних наук

Ю.В. БУЛДИГІНА

